

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/000241 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/05896**

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. Mai 2002 (29.05.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
101 30 371.8 23. Juni 2001 (23.06.2001) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MEADE, Christopher,**
John, Montague [GB/DE]; Burgstrasse 104, 55411 Bingen
(DE). **PIEPER, Michael, P.** [DE/DE]; Waldstrasse 20,
55411 Bingen (DE). **PAIRET, Michel** [FR/DE]; Birken-
harderstrasse 6, 88400 Biberach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/000241 A2

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON ANTICHOLINERGIC AGENTS, CORTICOS-
TEROIDS AND BETAMIMETIC AGENTS

(54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON ANTICHOLINERGIKA, CORTICOS-
TEROIDEN UND BETAMIMETIKA

(57) Abstract: The invention relates to novel pharmaceutical compositions based on anticholinergic agents, corticosteroids and
betamimetic agents, to methods for the production thereof and to the use of the same for treating respiratory tract diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholin-
ergika, Corticosteroiden und Betamimetika, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atem-
wegserkrankungen.

Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika, Corticosteroiden und Betamimetika

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
5 von Anticholinergika, Corticosteroiden und Betamimetika, Verfahren zu deren
Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
10 von Anticholinergika, Corticosteroiden und Betamimetika, Verfahren zu deren
Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt,
insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen oder
15 obstruktiven Atemwegserkrankungen gezeigt werden, wenn ein oder mehrere
Anticholinergika gemeinsam mit einem oder mehreren Corticosteroiden und
gemeinsam mit ein oder mehreren Betamimetika zur Anwendung gelangen. Aufgrund
dieses synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen
Arzneimittelkombinationen in geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der sonst
20 üblichen Monotherapie der Einzelverbindungen der Fall ist. Dadurch lassen sich
unerwünschte Nebenwirkungen, wie sie beispielsweise bei der Applikation von
Corticosteroiden und Betamimetika auftreten können, vermindern.

Die vorstehend genannten Effekte können sowohl bei gleichzeitiger Applikation
25 innerhalb einer einzigen Wirkstoffformulierung als auch bei sukzessiver Applikation
der drei Wirkstoffkomponenten in getrennten Formulierungen beobachtet werden.
Erfindungsgemäß bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation der Wirkstoffbestandteile
in einer einzigen Formulierung.

30 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Anticholinergika 1 Salze
verstanden, die bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
Tiotropiumsalzen, Oxitropiumsalzen und Ipratropiumsalzen, besonders bevorzugt
sind dabei Tiotropiumsalze. In den vorstehend genannten Salzen stellen die
Kationen Tiotropium, Oxitropium und Ipratropium die pharmakologisch wirksamen
35 Bestandteile dar. Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine explizite
Bezugnahme auf vorstehende Kationen durch Verwendung der Bezeichnung 1'
erkennbar. Eine Bezugnahme auf Verbindungen 1 schließt allerdings naturgemäß
eine Bezugnahme auf die Bestandteile 1' (Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium)
mit ein.

Unter den im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Salzen 1 sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder para-Toluolsulfonat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von allen Salzen 1 das Methansulfonat, Chlorid, Bromid oder Iodid bevorzugt, wobei dem Methansulfonat oder dem Bromid besondere Bedeutung zukommt. Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung sind Salze 1, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid und Ipratropiumbromid. Besonders bevorzugt ist das Tiotropiumbromid.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Corticosteroiden (im Folgenden 2) Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 und Dexametasone. Bevorzugt ist die Verbindung 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und Dexametasone. Besonders bevorzugt ist die Verbindung 2 ausgewählt aus Budesonid, Fluticasone, Mometasone und Ciclesonide. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung statt der Bezeichnung Corticosteroide 2 auch nur die Bezeichnung Steroide 2 verwendet.

Eine Bezugnahme auf Steroide 2 schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf Salze oder Derivate 2', die von den Steroiden gebildet werden können, mit ein. Als mögliche Salze oder Derivate 2' werden beispielsweise genannt: Natriumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder Furoate. Gegebenenfalls können die Verbindungen der Formel 2 auch in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Als Betamimetika 3 kommen erfindungsgemäß Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tolubuterol, 4-Hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

3

- 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol ,
 5 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on,
 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol oder
 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol in
 10 Betracht.

- Erfindungsgemäß bevorzugt werden als Betamimetika 3 in der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination eingesetzt Formoterol, Salmeterol,
 4-Hydroxy-7-[2-{[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl}ethyl]-amino}ethyl]-2(3H)-
 15 benzothiazolon,
 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-
 20 methyl-2-propylamino]ethanol,
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol oder
 25 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol.

- Als Betamimetika 3 kommen erfindungsgemäß besonders bevorzugt Salmeterolsalze oder Formoterolsalze in Betracht. Eine Bezugnahme auf den Begriff Betamimetika 3
 30 schließt eine Bezugnahme auf die jeweiligen Enantiomere oder deren Gemische mit ein. Beispielsweise schließt eine Bezugnahme auf die erfindungsgemäß besonders bevorzugten Verbindungen 3, die Salze des Salmeterols und Formoterols, dementsprechend die jeweiligen enantiomeren Salze des *R*-Salmeterols, *S*-Salmeterols, *R,R*-Formoterols, *S,S*-Formoterols, *R,S*-Formoterols, *S,R*-Formoterols
 35 sowie deren Gemische mit ein, wobei den enantiomeren Salzen des *R*-Salmeterols und *R,R*-Formoterols eine besondere Bedeutung zukommt. Die Verbindungen 3 können erfindungsgemäß ferner in Form ihrer Hydrate oder Solvate vorliegend.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist mit der Bezugnahme auf Verbindungen 3 eine Bezugnahme auf physiologisch verträgliche Säureadditionssalze zu verstehen. Als physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Betamimetika 3 werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, 1-Hydroxy-2-naphthalincarbonsäure oder Maleinsäure sind. Gegebenenfalls können zur Herstellung der Salze 3 auch Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Betamimetika 3 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat Methansulfonat und Xinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze von 3 im Falle des Salmeterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Xinafoat, von denen die Sulfate und Xinafoate besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung sind Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ und Salmeterolxinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze von 3 im Falle des Formoterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Fumarat, von denen das Hydrochlorid und Fumarat besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist Formoterolfumarat.

Erfolgt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf nicht in der Salzform vorliegende Betamimetika, so wird dies durch eine Bezugnahme auf Verbindungen 3' erkennbar. Beispielsweise wird unter den erfindungsgemäß bevorzugten, nicht in der Salzform vorliegenden Betamimetika 3' die freie Base des Formoterols oder des Salmeterols verstanden, wohingegen es sich bei den erfindungsgemäß besonders bevorzugten Verbindungen 3 beispielsweise um Salmeterolxinafoat, Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ oder Formoterolfumarat handelt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden die Betamimetika 3 gegebenenfalls auch bezeichnet als Sympathomimetika oder Beta-2-Rezeptor-Agonisten (β 2-Agonisten). All diese Bezeichnungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung als äquivalent anzusehen.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1, 2 und 3 erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen Inhalationsaerosole, die beispielsweise

HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen der Arzneimittelkombination bestehend aus 1, 2 und 3 erfolgen.

- 5 Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft dementsprechend ein Arzneimittel, welches eine Kombination aus 1, 2 und 3 enthält.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein oder mehrere Salze 1, ein oder mehrere Verbindungen 2 und ein oder mehrere
10 Verbindungen 3, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Hierbei können die Wirkstoffe entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform, in zwei oder in drei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel, die die Wirkstoffe 1, 2 und 3 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

- 15 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1, 2 und 3 einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthält. Ein weitere Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1, 2
20 und 3 keinen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1, 2 und 3 zur Herstellung eines therapeutisch wirksame Mengen von 1, 2 und 3 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven
25 Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma und/oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) durch simultane oder sukzessive Applikation. Ferner können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von beispielsweise cystischer Fibrose oder allergischer Alveolitis (Farmers Lung) durch simultane oder sukzessive Applikation Verwendung
30 finden. Eine Anwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen erfolgt nur dann nicht, wenn eine Behandlung mit einem der pharmazeutisch aktiven Wirkstoffe kontraindiziert ist.

Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung
35 therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1, 2 und 3 zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma und/oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), sofern eine Behandlung mit Steroiden oder Betamimetika aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch simultane oder sukzessive

Applikation. Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1, 2 und 3 zur Behandlung von beispielsweise cystischer Fibrose oder allergischer Alveolitis (Farmers Lung).

5

In den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1, 2 und 3 können die Bestandteile 1, 2 und 3 in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate enthalten sein.

Die Verhältnisse, in denen die Wirkstoffe 1, 2 und 3 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1, 2 und 3 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Verbindungen 1, 2 und 3 variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Verbindungen sowie aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkstärke. In der Regel können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die Verbindungen 1 und 2 in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:300 bis 50:1, bevorzugt von 1:250 bis 40:1, liegen. Gleichzeitig kann das Verhältnis von 1 zu 3 1:300 bis 30:1, bevorzugt von 1:230 bis 20:1, besonders bevorzugt von 1:150 bis 10:1, ferner bevorzugt von 1:50 bis 5:1, besonders bevorzugt von 1:35 bis 2:1 liegen.

Bei den besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen, die Tiotropiumsalz als Verbindung 1 und eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Budesonid, Fluticasone, Mometasone und Ciclesonide als Steroid 2 enthalten, liegen die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 besonders bevorzugt in einem Bereich, in dem Tiotropium 1' und 2 in Verhältnissen von 1:150 bis 30:1, ferner bevorzugt von 1:50 bis 20:1 enthalten sind. Bei diesen besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen wird als Betamimetikum 3 vorzugsweise Formoterol oder Salmeterol verwendet. In diesen besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen liegt das Verhältnis von Tiotropium 1' und 3' besonders bevorzugt in einem Bereich von 1:25 bis 1:1, bevorzugt in einem Bereich von 1:10 bis 1:2, besonders bevorzugt in einem Bereich von 1:5 bis 1:2,5.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1, 2 und 3 Tiotropium 1', Budesonid oder Fluticasone 2 sowie Salmeterol oder Formoterol 3' in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten: 1:25:20; 1:24:20; 1:23:20; 1:22:20; 1:21:20; 1:20:20; 1:19:20; 1:18:20; 1:17:20; 1:16:20; 1:15:20; 1:14:20; 1:13:20; 1:12:20; 1:11:20; 1:10:20; 1:9:20; 1:8:20; 1:7:20; 1:6:20; 1:5:20; 1:4:20; 1:3:20; 1:2:20; 1:1:20;

2:1:20; 3:1:20; 4:1:20; 5:1:20; 6:1:20; 7:1:20; 8:1:20; 9:1:20; 10:1:20; 1:25:15;
 1:24:15; 1:23:15; 1:22:15; 1:21:15; 1:20:15; 1:19:15; 1:18:15; 1:17:15; 1:16:15;
 1:15:15; 1:14:15; 1:13:15; 1:12:15; 1:11:15; 1:10:15; 1:9:15; 1:8:15; 1:7:15; 1:6:15;
 1:5:15; 1:4:15; 1:3:15; 1:2:15; 1:1:15; 2:1:15; 3:1:15; 4:1:15; 5:1:15; 6:1:15; 7:1:15;
 5 8:1:15; 9:1:15; 10:1:15; 1:25:10; 1:24:10; 1:23:10; 1:22:10; 1:21:10; 1:20:10; 1:19:10;
 1:18:10; 1:17:10; 1:16:10; 1:15:10; 1:14:10; 1:13:10; 1:12:10; 1:11:10; 1:10:10;
 1:9:10; 1:8:10; 1:7:10; 1:6:10; 1:5:10; 1:4:10; 1:3:10; 1:2:10; 1:1:10; 2:1:10; 3:1:10;
 4:1:10; 5:1:10; 6:1:10; 7:1:10; 8:1:10; 9:1:10; 10:1:10; 1:25:5; 1:24:5; 1:23:5; 1:22:5;
 1:21:5; 1:20:5; 1:19:5; 1:18:5; 1:17:5; 1:16:5; 1:15:5; 1:14:5; 1:13:5; 1:12:5; 1:11:5;
 10 1:10:5; 1:9:5; 1:8:5; 1:7:5; 1:6:5; 1:5:5; 1:4:5; 1:3:5; 1:2:5; 1:1:5; 2:1:5; 3:1:5; 4:1:5;
 5:1:5; 6:1:5; 7:1:5; 8:1:5; 9:1:5; 10:1:5; 1:25:1; 1:24:1; 1:23:1; 1:22:1; 1:21:1; 1:20:1;
 1:19:1; 1:18:1; 1:17:1; 1:16:1; 1:15:1; 1:14:1; 1:13:1; 1:12:1; 1:11:1; 1:10:1; 1:9:1;
 1:8:1; 1:7:1; 1:6:1; 1:5:1; 1:4:1; 1:3:1; 1:2:1; 1:1:1; 2:1:1; 3:1:1; 4:1:1; 5:1:1; 6:1:1;
 7:1:1; 8:1:1; 9:1:1; 10:1:1; 1:25:0,75; 1:24:0,75; 1:23:0,75; 1:22:0,75; 1:21:0,75;
 15 1:20:0,75; 1:19:0,75; 1:18:0,75; 1:17:0,75; 1:16:0,75; 1:15:0,75; 1:14:0,75; 1:13:0,75;
 1:12:0,75; 1:11:0,75; 1:10:0,75; 1:9:0,75; 1:8:0,75; 1:7:0,75; 1:6:0,75; 1:5:0,75;
 1:4:0,75; 1:3:0,75; 1:2:0,75; 1:1:0,75; 2:1:0,75; 3:1:0,75; 4:1:0,75; 5:1:0,75; 6:1:0,75;
 7:1:0,75; 8:1:0,75; 9:1:0,75; 10:1:0,75; 1:25:0,5; 1:24:0,5; 1:23:0,5; 1:22:0,5;
 1:21:0,5; 1:20:0,5; 1:19:0,5; 1:18:0,5; 1:17:0,5; 1:16:0,5; 1:15:0,5; 1:14:0,5; 1:13:0,5;
 20 1:12:0,5; 1:11:0,5; 1:10:0,5; 1:9:0,5; 1:8:0,5; 1:7:0,5; 1:6:0,5; 1:5:0,5; 1:4:0,5; 1:3:0,5;
 1:2:0,5; 1:1:0,5; 2:1:0,5; 3:1:0,5; 4:1:0,5; 5:1:0,5; 6:1:0,5; 7:1:0,5; 8:1:0,5; 9:1:0,5;
 10:1:0,5.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen
 25 aus 1, 2 und 3 erfolgt üblicherweise so, daß 1, 2 und 3 gemeinsam in Dosierungen
 von 1 bis 10000µg, bevorzugt von 10 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 50 bis
 1000µg, ferner bevorzugt von 60 bis 750µg, erfindungsgemäß bevorzugt von 70 bis
 500µg, bevorzugt von 100 bis 350µg pro Einmalgabe enthalten sind. Beispielsweise
 enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1, 2 und 3 eine solche Menge an
 30 Tiotropium 1', Budesonid oder Fluticasone 2 und Salmeterol oder Formoterol 3' daß
 die Gesamtdosierung pro Einmalgabe etwa 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg,
 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg,
 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg,
 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, oder
 35 ähnliches beträgt. Bei diesen Dosierungsbereichen können die Wirkstoffe 1', 2 und 3'
 in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten sein.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können
 die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1, 2 und 3 eine solche Menge an

Tiotropium 1', Budesonid oder Fluticasone 2 und Salmeterol oder Formoterol 3'
 enthalten, daß pro Einmalgabe 5µg 1' und 25µg 2 und 25µg 3', 5µg 1' und 50µg 2
 und 25µg 3', 5µg 1' und 100µg 2 und 25µg 3', 5µg 1' und 125µg 2 und 25µg 3', 5µg
1' und 200µg 2 und 25µg 3', 5µg 1' und 250µg 2 und 25µg 3', 10µg 1' und 25µg 2
 und 25µg 3', 10µg 1' und 50µg 2 und 25µg 3', 10µg 1' und 100µg 2 und 25µg 3',
 10µg 1' und 125µg 2 und 25µg 3', 10µg 1' und 200µg 2 und 25µg 3', 10µg 1' und
 250µg 2 und 25µg 3', 18µg 1' und 25µg 2 und 25µg 3', 18µg 1' und 50µg 2 und 25µg
3', 18µg 1' und 100µg 2 und 25µg 3', 18µg 1' und 125µg 2 und 25µg 3', 18µg 1' und
 200µg 2 und 25µg 3', 18µg 1' und 250µg 2 und 25µg 3', 20µg 1' und 25µg 2 und
 25µg 3', 20µg 1' und 50µg 2 und 25µg 3', 20µg 1' und 100µg 2 und 25µg 3', 20µg 1'
 und 125µg 2 und 25µg 3', 20µg 1' und 200µg 2 und 25µg 3', 20µg 1' und 250µg 2
 und 25µg 3', 36µg 1' und 25µg 2 und 25µg 3', 36µg 1' und 50µg 2 und 25µg 3', 36µg
1' und 100µg 2 und 25µg 3', 36µg 1' und 125µg 2 und 25µg 3', 36µg 1' und 200µg 2
 und 25µg 3', 36µg 1' und 250µg 2 und 25µg 3', 40µg 1' und 25µg 2 und 25µg 3',
 40µg 1' und 50µg 2 und 25µg 3', 40µg 1' und 100µg 2 und 25µg 3', 40µg 1' und
 125µg 2 und 25µg 3', 40µg 1' und 200µg 2 und 25µg 3', 40µg 1' und 250µg 2 und
 25µg 3', 5µg 1' und 25µg 2 und 50µg 3', 5µg 1' und 50µg 2 und 50µg 3', 5µg 1' und
 100µg 2 und 50µg 3', 5µg 1' und 125µg 2 und 50µg 3', 5µg 1' und 200µg 2 und 50µg
3', 5µg 1' und 250µg 2 und 50µg 3', 10µg 1' und 25µg 2 und 50µg 3', 10µg 1' und
 50µg 2 und 50µg 3', 10µg 1' und 100µg 2 und 50µg 3', 10µg 1' und 125µg 2 und
 50µg 3', 10µg 1' und 200µg 2 und 50µg 3', 10µg 1' und 250µg 2 und 50µg 3', 18µg 1'
 und 25µg 2 und 50µg 3', 18µg 1' und 50µg 2 und 50µg 3', 18µg 1' und 100µg 2 und
 50µg 3', 18µg 1' und 125µg 2 und 50µg 3', 18µg 1' und 200µg 2 und 50µg 3', 18µg 1'
 und 250µg 2 und 50µg 3', 20µg 1' und 25µg 2 und 50µg 3', 20µg 1' und 50µg 2 und
 50µg 3', 20µg 1' und 100µg 2 und 50µg 3', 20µg 1' und 125µg 2 und 50µg 3', 20µg 1'
 und 200µg 2 und 50µg 3', 20µg 1' und 250µg 2 und 50µg 3', 36µg 1' und 25µg 2 und
 50µg 3', 36µg 1' und 50µg 2 und 50µg 3', 36µg 1' und 100µg 2 und 50µg 3', 36µg 1'
 und 125µg 2 und 50µg 3', 36µg 1' und 200µg 2 und 50µg 3', 36µg 1' und 250µg 2
 und 50µg 3', 40µg 1' und 25µg 2 und 50µg 3', 40µg 1' und 50µg 2 und 50µg 3', 40µg
1' und 100µg 2 und 50µg 3', 40µg 1' und 125µg 2 und 50µg 3', 40µg 1' und 200µg 2
 und 50µg 3', 40µg 1' und 250µg 2 und 50µg 3', 5µg 1' und 25µg 2 und 100µg 3', 5µg
1' und 50µg 2 und 100µg 3', 5µg 1' und 100µg 2 und 100µg 3', 5µg 1' und 125µg 2
 und 100µg 3', 5µg 1' und 200µg 2 und 100µg 3', 5µg 1' und 250µg 2 und 100µg 3',
 10µg 1' und 25µg 2 und 100µg 3', 10µg 1' und 50µg 2 und 100µg 3', 10µg 1' und
 100µg 2 und 100µg 3', 10µg 1' und 125µg 2 und 100µg 3', 10µg 1' und 200µg 2 und
 100µg 3', 10µg 1' und 250µg 2 und 100µg 3', 18µg 1' und 25µg 2 und 100µg 3', 18µg
1' und 50µg 2 und 100µg 3', 18µg 1' und 100µg 2 und 100µg 3', 18µg 1' und 125µg 2
 und 100µg 3', 18µg 1' und 200µg 2 und 100µg 3', 18µg 1' und 250µg 2 und 100µg 3',
 20µg 1' und 25µg 2 und 100µg 3', 20µg 1' und 50µg 2 und 100µg 3', 20µg 1' und

100µg 2 und 100µg 3', 20µg 1' und 125µg 2 und 100µg 3', 20µg 1' und 200µg 2 und 100µg 3', 20µg 1' und 250µg 2 und 100µg 3', 36µg 1' und 25µg 2 und 100µg 3', 36µg 1' und 50µg 2 und 100µg 3', 36µg 1' und 100µg 2 und 100µg 3', 36µg 1' und 125µg 2 und 100µg 3', 36µg 1' und 200µg 2 und 100µg 3', 36µg 1' und 250µg 2 und 100µg 3',
 5 40µg 1' und 25µg 2 und 100µg 3', 40µg 1' und 50µg 2 und 100µg 3', 40µg 1' und 100µg 2 und 100µg 3', 40µg 1' und 125µg 2 und 100µg 3' appliziert werden.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Arzneimittelkombinationen enthalten 5-30µg an Tiotropium 1', 125-250 µg and Budesonid oder Fluticasone 2 und 10 bis
 10 40µg an Salmeterol oder Formoterol 3'.

Werden als eine der erfindungsgemäß bevorzugten Kombination aus 1, 2 und 3 die Wirkstoffkombinationen verwendet, in der 1 Tiotropiumbromid bedeutet und in der 3 beispielsweise für Salmeterol x ½H₂SO₄ steht, entsprechen die vorstehend
 15 beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1', 2 und 3' den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1, 2 und 3:
 6µg 1 und 25µg 2 und 27,9µg 3, 6µg 1 und 50µg 2 und 27,9µg 3, 6µg 1 und 100µg 2 und 27,9µg 3, 6µg 1 und 125µg 2 und 27,9µg 3, 6µg 1 und 200µg 2 und 27,9µg 3,
 6µg 1 und 250µg 2 und 27,9µg 3, 12µg 1 und 25µg 2 und 27,9µg 3, 12µg 1 und 50µg 2 und 27,9µg 3, 12µg 1 und 100µg 2 und 27,9µg 3, 12µg 1 und 125µg 2 und 27,9µg 3,
 20 12µg 1 und 200µg 2 und 27,9µg 3, 12µg 1 und 250µg 2 und 27,9µg 3, 21,7µg 1 und 25µg 2 und 27,9µg 3, 21,7µg 1 und 50µg 2 und 27,9µg 3, 21,7µg 1 und 100µg 2 und 27,9µg 3,
 21,7µg 1 und 125µg 2 und 27,9µg 3, 21,7µg 1 und 200µg 2 und 27,9µg 3, 21,7µg 1 und 250µg 2 und 27,9µg 3, 24,1µg 1 und 25µg 2 und 27,9µg 3,
 25 24,1µg 1 und 50µg 2 und 27,9µg 3, 24,1µg 1 und 100µg 2 und 27,9µg 3, 24,1µg 1 und 125µg 2 und 27,9µg 3, 24,1µg 1 und 200µg 2 und 27,9µg 3, 24,1µg 1 und 250µg 2 und 27,9µg 3,
 43,3µg 1 und 25µg 2 und 27,9µg 3, 43,3µg 1 und 50µg 2 und 27,9µg 3, 43,3µg 1 und 100µg 2 und 27,9µg 3, 43,3µg 1 und 125µg 2 und 27,9µg 3, 43,3µg 1 und 200µg 2 und 27,9µg 3,
 43,3µg 1 und 250µg 2 und 27,9µg 3, 48,1µg 1 und 25µg 2 und 27,9µg 3, 48,1µg 1 und 50µg 2 und 27,9µg 3, 48,1µg 1 und 100µg 2 und 27,9µg 3, 48,1µg 1 und 125µg 2 und 27,9µg 3,
 48,1µg 1 und 200µg 2 und 27,9µg 3, 48,1µg 1 und 250µg 2 und 27,9µg 3, 6µg 1 und 25µg 2 und 55,9µg 3, 6µg 1 und 50µg 2 und 55,9µg 3, 6µg 1 und 100µg 2 und 55,9µg 3,
 6µg 1 und 125µg 2 und 55,9µg 3, 6µg 1 und 200µg 2 und 55,9µg 3, 6µg 1 und 250µg 2 und 55,9µg 3, 12µg 1 und 25µg 2 und 55,9µg 3, 12µg 1 und 50µg 2 und 55,9µg 3,
 35 12µg 1 und 100µg 2 und 55,9µg 3, 12µg 1 und 125µg 2 und 55,9µg 3, 12µg 1 und 200µg 2 und 55,9µg 3, 12µg 1 und 250µg 2 und 55,9µg 3, 21,7µg 1 und 25µg 2 und 55,9µg 3,
 21,7µg 1 und 50µg 2 und 55,9µg 3, 21,7µg 1 und 100µg 2 und 55,9µg 3, 21,7µg 1 und 125µg 2 und 55,9µg 3, 21,7µg 1 und 200µg 2 und 55,9µg 3, 21,7µg 1 und 250µg 2 und

55,9µg 3, 24,1µg 1 und 25µg 2 und 55,9µg 3, 24,1µg 1 und 50µg 2 und 55,9µg 3,
 24,1µg 1 und 100µg 2 und 55,9µg 3, 24,1µg 1 und 125µg 2 und 55,9µg 3, 24,1µg 1
 und 200µg 2 und 55,9µg 3, 24,1µg 1 und 250µg 2 und 55,9µg 3, 43,3µg 1 und 25µg
2 und 55,9µg 3, 43,3µg 1 und 50µg 2 und 55,9µg 3, 43,3µg 1 und 100µg 2 und
 5 55,9µg 3, 43,3µg 1 und 125µg 2 und 55,9µg 3, 43,3µg 1 und 200µg 2 und 55,9µg 3,
 43,3µg 1 und 250µg 2 und 55,9µg 3, 48,1µg 1 und 25µg 2 und 55,9µg 3, 48,1µg 1
 und 50µg 2 und 55,9µg 3, 48,1µg 1 und 100µg 2 und 55,9µg 3, 48,1µg 1 und 125µg
2 und 55,9µg 3, 48,1µg 1 und 200µg 2 und 55,9µg 3, 48,1µg 1 und 250µg 2 und
 55,9µg 3, 6µg 1 und 25µg 2 und 111,8µg 3, 6µg 1 und 50µg 2 und 111,8µg 3, 6µg 1
 10 und 100µg 2 und 111,8µg 3, 6µg 1 und 125µg 2 und 111,8µg 3, 6µg 1 und 200µg 2
 und 111,8µg 3, 6µg 1 und 250µg 2 und 111,8µg 3, 12µg 1 und 25µg 2 und 111,8µg
3, 12µg 1 und 50µg 2 und 111,8µg 3, 12µg 1 und 100µg 2 und 111,8µg 3, 12µg 1
 und 125µg 2 und 111,8µg 3, 12µg 1 und 200µg 2 und 111,8µg 3, 12µg 1 und 250µg
2 und 111,8µg 3, 21,7µg 1 und 25µg 2 und 111,8µg 3, 21,7µg 1 und 50µg 2 und
 15 111,8µg 3, 21,7µg 1 und 100µg 2 und 111,8µg 3, 21,7µg 1 und 125µg 2 und 111,8µg
3, 21,7µg 1 und 200µg 2 und 111,8µg 3, 21,7µg 1 und 250µg 2 und 111,8µg 3,
 24,1µg 1 und 25µg 2 und 111,8µg 3, 24,1µg 1 und 50µg 2 und 111,8µg 3, 24,1µg 1
 und 100µg 2 und 111,8µg 3, 24,1µg 1 und 125µg 2 und 111,8µg 3, 24,1µg 1 und
 200µg 2 und 111,8µg 3, 24,1µg 1 und 250µg 2 und 111,8µg 3, 43,3µg 1 und 25µg 2
 20 und 111,8µg 3, 43,3µg 1 und 50µg 2 und 111,8µg 3, 43,3µg 1 und 100µg 2 und
 111,8µg 3, 43,3µg 1 und 125µg 2 und 111,8µg 3, 43,3µg 1 und 200µg 2 und 111,8µg
3, 43,3µg 1 und 250µg 2 und 111,8µg 3, 48,1µg 1 und 25µg 2 und 111,8µg 3, 48,1µg
1 und 50µg 2 und 111,8µg 3, 48,1µg 1 und 100µg 2 und 111,8µg 3, 48,1µg 1 und
 125µg 2 und 111,8µg 3, 48,1µg 1 und 200µg 2 und 111,8µg 3, 48,1µg 1 und 250µg 2
 25 und 111,8µg 3.

Werden als eine der erfindungsgemäß bevorzugten Kombination aus 1, 2 und 3 die
 Wirkstoffkombinationen verwendet, in der 1 Tiotropiumbromidmonohydrat bedeutet
 und in der 3 beispielsweise für Formoterolfumarat steht, entsprechen die vorstehend
 30 beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1, 2 und 3
 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1, 2 und 3:
 6,2µg 1 und 25µg 2 und 29,2µg 3, 6,2µg 1 und 50µg 2 und 29,2µg 3, 6,2µg 1 und
 100µg 2 und 29,2µg 3, 6,2µg 1 und 125µg 2 und 29,2µg 3, 6,2µg 1 und 200µg 2 und
 29,2µg 3, 6,2µg 1 und 250µg 2 und 29,2µg 3, 12,5µg 1 und 25µg 2 und 29,2µg 3,
 35 12,5µg 1 und 50µg 2 und 29,2µg 3, 12,5µg 1 und 100µg 2 und 29,2µg 3, 12,5µg 1
 und 125µg 2 und 29,2µg 3, 12,5µg 1 und 200µg 2 und 29,2µg 3, 12,5µg 1 und 250µg
2 und 29,2µg 3, 22,5µg 1 und 25µg 2 und 29,2µg 3, 22,5µg 1 und 50µg 2 und 29,2µg
3, 22,5µg 1 und 100µg 2 und 29,2µg 3, 22,5µg 1 und 125µg 2 und 29,2µg 3, 22,5µg
1 und 200µg 2 und 29,2µg 3, 22,5µg 1 und 250µg 2 und 29,2µg 3, 25µg 1 und 25µg

- 2 und 29,2µg 3, 25µg 1 und 50µg 2 und 29,2µg 3, 25µg 1 und 100µg 2 und 29,2µg 3, 25µg 1 und 125µg 2 und 29,2µg 3, 25µg 1 und 200µg 2 und 29,2µg 3, 25µg 1 und 250µg 2 und 29,2µg 3, 45µg 1 und 25µg 2 und 29,2µg 3, 45µg 1 und 50µg 2 und 29,2µg 3, 45µg 1 und 100µg 2 und 29,2µg 3, 45µg 1 und 125µg 2 und 29,2µg 3, 45µg 1 und 200µg 2 und 29,2µg 3, 45µg 1 und 250µg 2 und 29,2µg 3, 50µg 1 und 25µg 2 und 29,2µg 3, 50µg 1 und 50µg 2 und 29,2µg 3, 50µg 1 und 100µg 2 und 29,2µg 3, 50µg 1 und 125µg 2 und 29,2µg 3, 50µg 1 und 200µg 2 und 29,2µg 3, 50µg 1 und 250µg 2 und 29,2µg 3, 6,2µg 1 und 25µg 2 und 58,4µg 3, 6,2µg 1 und 50µg 2 und 58,4µg 3, 6,2µg 1 und 100µg 2 und 58,4µg 3, 6,2µg 1 und 125µg 2 und 58,4µg 3, 6,2µg 1 und 200µg 2 und 58,4µg 3, 6,2µg 1 und 250µg 2 und 58,4µg 3, 12,5µg 1 und 25µg 2 und 58,4µg 3, 12,5µg 1 und 50µg 2 und 58,4µg 3, 12,5µg 1 und 100µg 2 und 58,4µg 3, 12,5µg 1 und 125µg 2 und 58,4µg 3, 12,5µg 1 und 200µg 2 und 58,4µg 3, 12,5µg 1 und 250µg 2 und 58,4µg 3, 22,5µg 1 und 25µg 2 und 58,4µg 3, 22,5µg 1 und 50µg 2 und 58,4µg 3, 22,5µg 1 und 100µg 2 und 58,4µg 3, 22,5µg 1 und 125µg 2 und 58,4µg 3, 22,5µg 1 und 200µg 2 und 58,4µg 3, 22,5µg 1 und 250µg 2 und 58,4µg 3, 25µg 1 und 25µg 2 und 58,4µg 3, 25µg 1 und 50µg 2 und 58,4µg 3, 25µg 1 und 100µg 2 und 58,4µg 3, 25µg 1 und 125µg 2 und 58,4µg 3, 25µg 1 und 200µg 2 und 58,4µg 3, 25µg 1 und 250µg 2 und 58,4µg 3, 45µg 1 und 25µg 2 und 58,4µg 3, 45µg 1 und 50µg 2 und 58,4µg 3, 45µg 1 und 100µg 2 und 58,4µg 3, 45µg 1 und 125µg 2 und 58,4µg 3, 45µg 1 und 200µg 2 und 58,4µg 3, 45µg 1 und 250µg 2 und 58,4µg 3, 50µg 1 und 25µg 2 und 58,4µg 3, 50µg 1 und 50µg 2 und 58,4µg 3, 50µg 1 und 100µg 2 und 58,4µg 3, 50µg 1 und 125µg 2 und 58,4µg 3, 50µg 1 und 200µg 2 und 58,4µg 3, 50µg 1 und 250µg 2 und 58,4µg 3, 6,2µg 1 und 25µg 2 und 116,9µg 3, 6,2µg 1 und 50µg 2 und 116,9µg 3, 6,2µg 1 und 100µg 2 und 116,9µg 3, 6,2µg 1 und 125µg 2 und 116,9µg 3, 6,2µg 1 und 200µg 2 und 116,9µg 3, 6,2µg 1 und 250µg 2 und 116,9µg 3, 12,5µg 1 und 25µg 2 und 116,9µg 3, 12,5µg 1 und 50µg 2 und 116,9µg 3, 12,5µg 1 und 100µg 2 und 116,9µg 3, 12,5µg 1 und 125µg 2 und 116,9µg 3, 12,5µg 1 und 200µg 2 und 116,9µg 3, 12,5µg 1 und 250µg 2 und 116,9µg 3, 22,5µg 1 und 25µg 2 und 116,9µg 3, 22,5µg 1 und 50µg 2 und 116,9µg 3, 22,5µg 1 und 100µg 2 und 116,9µg 3, 22,5µg 1 und 125µg 2 und 116,9µg 3, 22,5µg 1 und 200µg 2 und 116,9µg 3, 22,5µg 1 und 250µg 2 und 116,9µg 3, 25µg 1 und 25µg 2 und 116,9µg 3, 25µg 1 und 50µg 2 und 116,9µg 3, 25µg 1 und 100µg 2 und 116,9µg 3, 25µg 1 und 125µg 2 und 116,9µg 3, 25µg 1 und 200µg 2 und 116,9µg 3, 25µg 1 und 250µg 2 und 116,9µg 3, 45µg 1 und 25µg 2 und 116,9µg 3, 45µg 1 und 50µg 2 und 116,9µg 3, 45µg 1 und 100µg 2 und 116,9µg 3, 45µg 1 und 125µg 2 und 116,9µg 3, 45µg 1 und 200µg 2 und 116,9µg 3, 45µg 1 und 250µg 2 und 116,9µg 3, 50µg 1 und 25µg 2 und 116,9µg 3, 50µg 1 und 50µg 2 und 116,9µg 3, 50µg 1 und 100µg 2 und 116,9µg 3, 50µg 1 und 125µg 2 und 116,9µg 3, 50µg 1 und 200µg 2 und 116,9µg 3, 50µg 1 und 250µg 2 und 116,9µg 3.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1, 2 und 3 erfolgt bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1, 2 und 3 in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden.

Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige

- 5 Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.
Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1, 2 und 3 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen.
Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt des Begriffs
10 Hilfsstoffs auch der Begriff Trägerstoff verwendet. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können die Wirkstoffkombination aus 1, 2 und 3 entweder gemeinsam in einer, in zwei oder in drei getrennten Darreichungsformen enthalten.
15 Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1, 2 und 3:

- 20 Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1, 2 und 3 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

- Sind die Wirkstoffe 1, 2 und 3 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen
25 Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide
30 zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

- 35 Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen.

Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1, 2 und 3, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 und 3 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1, 2 beziehungsweise 3 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1, 2 und 3 ferner einen oder mehrere physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1, 2 und 3 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe enthalten, allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12.

Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg, bevorzugt von 3 bis 20mg, bevorzugt 5 bis 10 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder

gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1, 2 und 3 genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend die erfindungsgemäßen

Wirkstoffkombinationen aus 1, 2 und 3 :

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1, 2 und 3 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1, 2 und 3 in getrennten Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1, 2 und 3 entweder jeweils gelöst, jeweils dispergiert oder gegebenenfalls nur eine oder zwei der Komponenten gelöst und die andere beziehungsweise die anderen Komponenten dispergiert enthalten sein können.

Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227 und Mischungen derselben.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel, Konservierungsmittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1, 2 und/oder 3 enthalten. Erfindungsgemäße Aerosole enthalten beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-%, 0,1 bis 2 Gew-%, 0,5 bis 2 Gew-% oder 0,5 bis 1 Gew-% an Wirkstoff 1, 2 und/oder 3.

Liegen die Wirkstoffe 1, 2 und/oder 3 in dispergierter Form vor, weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 µm, bevorzugt von 0,1 bis 5 µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm auf.

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur

Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Kartuschen, die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

10

C) Treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1, 2 und 3:

Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprocente werden von Wasser aufgefüllt. Die 1, 2 und 3, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

35

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden.

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

- 5 In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg /100ml, bevorzugt unter 50 mg/100ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/100ml. Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.
- 10 Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.
Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 15 Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder physiologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem physiologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern.
- 20 Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder
- 25 Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch physiologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.
- 30 Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.
- 35 Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten

Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besondersbevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

5 Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Wirkstoffkombination aus 1, 2 und 3 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

10 Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt 15 zwischen 20 und 30 µL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

20 Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

25 Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1, 2 und 3 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der 30 Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, 35 einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,

- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- 5 - ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

10 Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug
genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum
15 Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

20 Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

25 Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere
30 mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

35 Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen

mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen- bzw. Tröpfchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

- 5 Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen
- 10 der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.
- 15 In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.
- 20 Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.
- 25 Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

- Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es
- 30 die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

- In den dieser Patentanmeldung beigelegten Figuren 2a/b, die identisch sind mit den
- 35 Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

Figur 2a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 2b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet sich das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

Die erfindungsgemäße Formulierung kann jedoch auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden.

- 5 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie Inhalationslösungen oder
- 10 Suspensionen gekennzeichnet durch die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus 1, 2 und 3 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie
- 15 Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

- Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige
- 20 Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem
- 25 Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.

- Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen
- 30 vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

- 35 Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

Ausgangsmaterialien**Tiotropiumbromid:**

- Das in den nachfolgenden Formulierungsbeispielen eingesetzte Tiotropiumbromid
5 kann wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 beschrieben,
erhalten werden.

- Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver kann ebenfalls kristallines
Tiotropiumbromidmonohydrat eingesetzt werden. Dieses kristalline
10 Tiotropiumbromidmonohydrat ist gemäß nachfolgend beschriebener Vorgehensweise
erhältlich.

- In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg
Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei
gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht.
15 Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese
Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser
nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt
und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur
vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der
20 Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C
abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und
die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das
Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L
kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen
25 Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.
Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromidmonohydrat (86 % d. Th.)

- Das so erhaltene kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat wird nach bekannten
Verfahren mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der mittleren Teilchengröße
30 bereitzustellen, die den erfindungsgemäßen Spezifikationen entspricht.

Formulierungsbeispiele**A) Inhaltionspulver:**

1).

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromidmonohydrat	22,5
Budesonid	200
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	55,9
Lactose	4721,6
Summe	5000

5

2)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromidmonohydrat	22,5
Fluticasone-propionat	125
Salmeterolxinafoat	50
Lactose	4802,5
Summe	5000

10

3)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromidmonohydrat	22,5
Mometasone-furoat	250
Formoterolfumaratdihydrat	12
Lactose	4715,5
Summe	5000

4)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromidmonohydrat	22,5
Fluticasone-propionat	250
Formoterolfumaratdihydrat	12
Lactose	4715,5
Summe	5000

5)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Ipratropiumbromid	200
Formoterolfumaratdihydrat	12
Fluticasone-propionat	250
Lactose	24538
Summe	25000

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

5

1) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
Budesonid	0,4
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	0,066
Sojalecithin	0,2
TG 134a : TG227 = 2:3	ad 100

2) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
Fluticasone-propionat	0,3
Salmeterolxinafoat	0,033
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

10 3) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
Mometasone-furoat	0,6
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	0,066
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

4) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Ipratropiumbromid	0,020
Fluticasone-propionat	0,3
Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H ₂ SO ₄	0,066
Sojalecithin	0,2
TG 11 : TG12 = 2:3	ad 100

5) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Ipratropiumbromid	0,039
Salmeterolxinafoat	0,033
Budesonid	0,4
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

5. 3) Lösungsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Ipratropiumbromid	0,117
Budesonid	0,4
Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H ₂ SO ₄	0,047
Ethanol, absolut	30
Wasser, gereinigt	1,5
Zitronensäure, wasserfrei	0,002
TG 134a	ad 100

Patentansprüche

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an wenigstens einem Anticholinergikum (1), wenigstens einem Corticosteroid (2) sowie wenigstens einem Betamimetikum (3), gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate, gegebenenfalls in Form der Solvate oder Hydrate sowie gegebenenfalls gemeinsam mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff.
- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1, 2 und 3 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei oder drei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.
- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß 1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiums Salzen, Oxitropiums Salzen oder Ipratropiums Salzen, bevorzugt Tiotropiums Salzen.
- 4) Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß 1 in Form des Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats, bevorzugt in Form des Bromids enthalten ist.
- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 und Dexametasone.
- 6) Arzneimittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und Dexametasone.

- 7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß 3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibusterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tolubuterol, 4-Hydroxy-7-[2-[[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino]ethanol und 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino]ethanol.
- 8) Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß 3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Formoterol, Salmeterol, 4-Hydroxy-7-[2-[[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol und 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol.

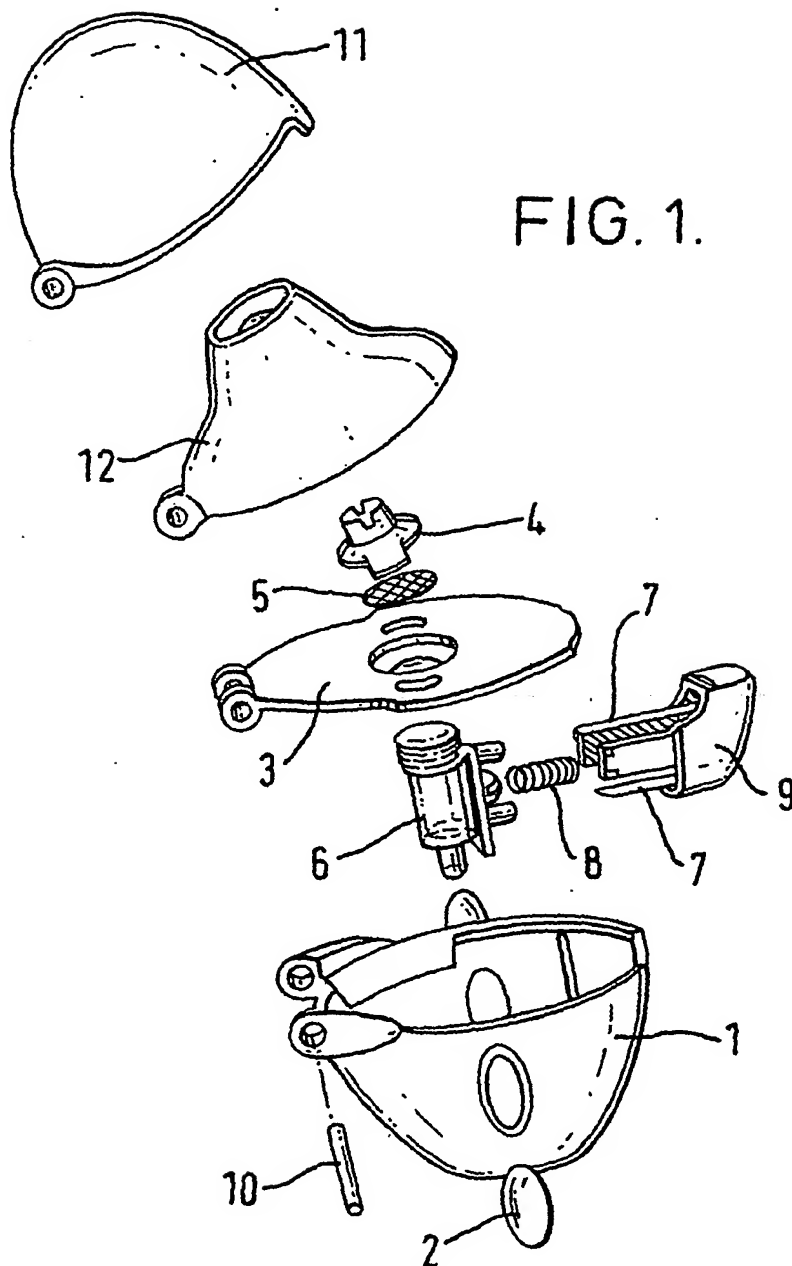
- 9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 in einem Bereich von 1:300 bis 50:1, bevorzugt von 1:250 bis 40:1 liegen.
- 5 10) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 3 in einem Bereich von 1:300 bis 30:1, bevorzugt von 1:230 bis 20:1, besonders bevorzugt von 1:150 bis 10:1 liegen.
- 10 11) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß eine einmaliger Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1, 2 und 3 von 1 bis 10000µg, bevorzugt von 10 bis 2000µg entspricht.
- 15 12) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 13) Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen handelt.
- 20 14) Arzneimittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1, 2 und 3 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosacchariden, Disacchariden, Oligo- und Polysacchariden, Polyalkoholen, Salzen, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe enthält.
- 25 15) Inhalationspulver nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm aufweist.
- 30 16) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 14 oder 15.
- 35 17) Arzneimittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1, 2 und 3 enthält.

- 18) Arzneimittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1, 2 und 3 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 5 19) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluoridierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.
- 10 20) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 15 21) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 18, 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, daß es gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel und Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthält.
- 20 22) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 18 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1, 2 und/oder 3 enthalten kann.
- 25 23) Arzneimittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 30 24) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der pH 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.
- 35 25) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß der pH mittels einer Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure oder Gemischen davon, eingestellt wird.

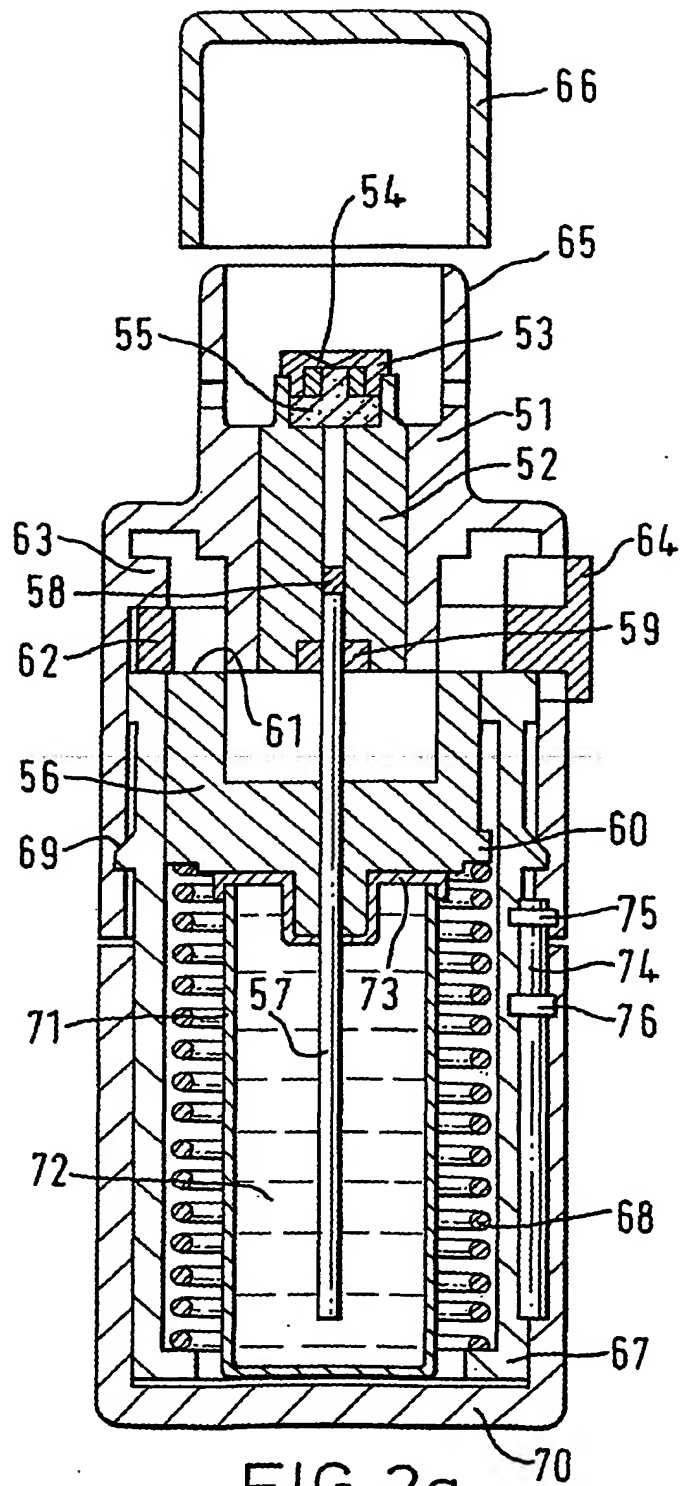
- 26) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthält.
- 5 27) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Co-Solventien Bestandteile enthält, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere
- 10 Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 28) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe
- 15 Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, Geschmacksstoffe, physiologisch unbedenkliche Salze und/oder Vitamine enthält.
- 29) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der Editinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthält.
- 20 30) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 28 oder 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien, Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin E und Tocopherole enthält.
- 25 31) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 28, 29 oder 30, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Verbindungen ausgewählt aus Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoesäure und Benzoaten enthält.
- 30 32) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 26 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1, 2 und 3 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat enthält.
- 35 33) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 26 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1, 2 und 3 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid enthält.

- 34) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Konzentrat oder eine sterile gebrauchsfertige Inhalationslösung oder -suspension handelt.
- 5 35) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 16 in einem Inhalator, bevorzugt im Handihaler.
- 10 36) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 23 bis 33 zur Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren 6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.
- 15 37) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß Anspruch 34 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.
- 20 38) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1. bis 34 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen.

1 / 3



2 / 3



3 / 3

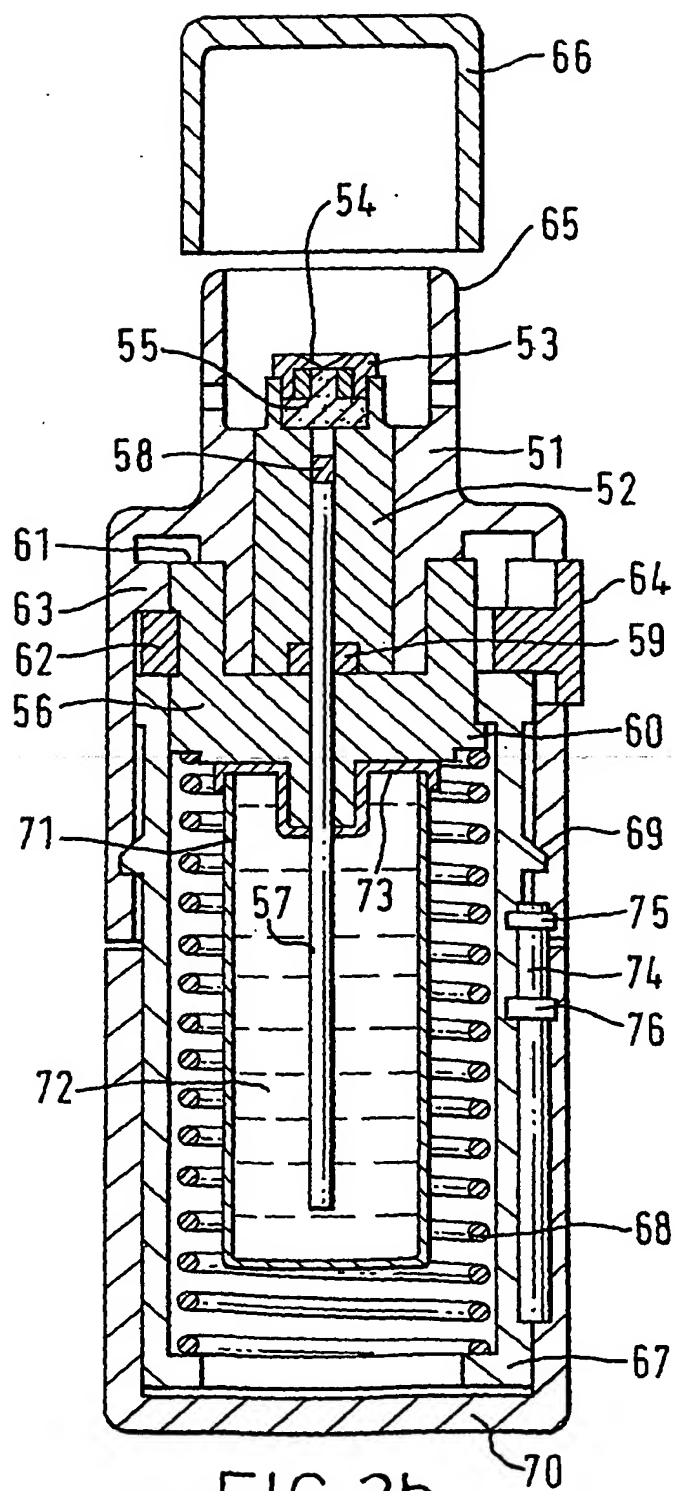


FIG. 2b.